Aus dem Physiologischen Institut I
der Universität Düsseldorf

Leiter: Prof. Dr. V. Thämer

EINFLUß VON GLUKOKORTIKOIDEN AUF DIE DARMMOTILITÄT VON MEERSCHWEINCHEN

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Winfried Bein
1986

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Physiologischen Institut I
der Universität Düsseldorf

Leiter: Prof. Dr. V. Thämer

EINFLUß VON GLUKOKORTIKOIDEN AUF DIE DARMMOTILITÄT VON MEERSCHWEINCHEN

DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Winfried Bein
1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543909_0078

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

gez.:Prof. Dr. A. Hopf
Dekan
Referent: Prof. Dr. W. Thämer
Korreferent: Prof. Dr. J.O. Arndt

Abstract:

Einfluß von Glukokortikoiden auf die Darmmotilität von Meerschweinchen

Bei der Behandlung des Schocks werden hohe Dosierungen von Glukokortikoiden angewandt. Es sollte geprüft werden, ob diese hohen Gaben Einfluß auf die ganglionäre Übertragung des vegetativen Nervensystems, insbesondere des Darmnervensystems haben.
An isolierten Abschnitten des Ileums von Meerschweinchen, die in einer Badflüssigkeit durch Acethylcholin, Nikotin und Muskarin zur Kontraktion gebracht wurden, konnte die Wirkung des Glukokortikoids Methylprednisolon auf nikotinartige bzw. muskarinartige Rezeptoren des nicht sympathischen vegetativen Nervensystems untersucht werden. Beide Übertragungswege wurden durch das Glukokortikoid gehemmt, allerdings nicht kompetitiv, so daß es sich um eine unspezifische Wirkung handeln muß. Eine direkte Beeinflussung der Muskelzelle konnte ausgeschlossen werden, da die histaminbedingte Darmkontraktion durch das Glukokortikoid nicht beeinflusst wurde.
Diese Ergebnisse könnten für die Klinik bedeuten, daß es bei einer Schockbehandlung mit hohen Glukokortikoiddosierungen zu einer Abnahme der Darmtätigkeit kommen kann.

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite	1
Methodik		3
Ergebnisse		6
A.) Wirkung von Nikotin und Methylprednisolon		6
B.) Einfluß steigender Methylprednisolon-Konzentration auf die Wirkung unterschiedlicher Nikotin-Konzentration		8
C.) Einfluß von Methylprednisolon auf die Wirkung von Acetylcholin		1o
D.) Wirkung von Methylprednisolon auf die durch Muskarin erzeugte Kontraktion		13
E.) Wirkung von Methylprednisolon auf die durch Histamin bedingte Kontraktion		15
Diskussion		17
Schlußbetrachtung		2o
Tabellen		24
Literaturverzeichnis		5o

Einleitung

Unsere Kenntnis vom Mechanismus der Erregungsübertragung in den Ganglien des vegetativen Nervensystems stützen sich weitgehend auf Untersuchungen, die an sympathischen Ganglien vorgenommen wurden. In Lehrbüchern (Schmidt-Thews, Forth, Keidel, 4,7,12) und Monographien (Eccles, Phillis, Kharkewich 5,7,11) wird auf die Verhältnisse an den übrigen Ganglien kaum eingegangen. Sicher gibt es weitgehende Übereinstimmungen zwischen allen Ganglien des vegetativen Nervensystems, so ist es z.B. wahrscheinlich, daß der Überträgerstoff immer Acetylcholin ist. Ungeklärt ist jedoch, ob Acetylcholin an der postsynaptischen Membran aller Ganglien die gleichen differenzierten Wirkungen hat, wie an denen von sympathischen Ganglien.

Die vorliegenden Experimente sollten deshalb zunächst untersuchen, ob es auch in nicht-sympathischen vegetativen Ganglien nikotinerge und muscarinerge Rezeptoren gibt. Von besonderem Interesse war dann natürlich, analog zu den Untersuchungen an Katzen, die Frage, ob hohe Glukokortikoiddosen auch hier die Erregung der postsynaptischen Rezeptoren hemmen können. Ist dies der Fall, so könnte man vermuten, daß es bei der Therapie mit hohen Glukokortikoiddosen zu Nebenwirkungen auf die Darmtätigkeit kommt.

Die Versuche wurden an isolierten Abschnitten des Ileums von Meerschweinchen vorgenommen, die in eine Badeflüssigkeit gehängt waren und mit verschiedenen Substanzen zur Kontraktion gebracht werden konnten. Durch Entfernung des Bindegewebes wurden die sympathischen Ganglien abgetrennt, und nur die Ganglien der Darmnerven sowie einige parasympathischen Ganglien konnten durch die Substanzen noch erregt werden.

Aus der möglichen Veränderung der Dosis-Wirkungsbeziehung durch Glukokortikoide sollten Hinweise auf die Art der Hemmung gefunden werden. Damit ließ sich wenigstens unterscheiden, ob es sich um eine rein kompetitive Hemmung handelt, oder um eine Änderung der Empfindlichkeit. Im ersten Fall spricht viel für eine direkte Wirkung am Rezeptor, im zweiten Fall ist eher eine unspezifische Wirkung zu vermuten. (10)

Bei der Untersuchung der nicht-sympathischen Ganglien besteht folgende Schwierigkeit: Man kann annehmen, daß sowohl der Überträgerstoff im Ganglion als auch der für die Übertragung vom Nerven auf den glatten Muskel Acetylcholin ist. Danach wäre es nicht möglich zu unterscheiden, an welcher Stelle die Glukokortikoide wirken. Diese Schwierigkeit wäre behoben, wenn, wie die Ergebnisse von Gershon zeigen, die Übertragung im Ganglion rein nikotinartig ist, die neuro-muskuläre dagegen rein muscarinartig. Denn dann müßte sich durch die Verwendung von Nikotin oder Muscarin eine Unterscheidung über den Wirkungsort treffen lassen. Es bleibt aber ein Rest von Zweifel, ob man eine so strikte Differenzierung vornehmen kann, wie Gershon das empfiehlt. In den Lehrbüchern wird dies Unterscheidung nicht gemacht.

Ergänzend sollte die Wirkung von Histamin vor und nach Glukokortikoidgabe untersucht werden. Histamin ist zwar wahrscheinlich kein ganglionärer Überträgerstoff, aber er kann, wie der erste Teil dieser Arbeit gezeigt hat, postganglionäre Fasern aktivieren. Darüberhinaus war die Histaminwirkung interessant, weil bei einigen Schockformen viel Histamin in die Blutbahn gegeben wird und es wäre interessant zu wissen, ob die Glukokortikoide die Histaminwirkung auf die glatte Muskulatur beeinflussen können.

Methodik

Als Versuchstiere dienten Meerschweinchen mit einem Gewicht zwischen 25o g und 35o g.

Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet, anschließend wurden die Halsschlagadern durchtrennt. Dem ausgebluteten Tier wurde die Bauchhöhle eröffnet, das terminale Ileum, das aufgrund seiner anatomischen Lage leicht zu finden war, mit einer Pinzette gefaßt und rasch mit den oberen Darmabschnitten vom Mesenterium abgezogen, so daß keine Reste von Gefäßen oder Mesenteriumfetzen an dem entnommenen Darmabschnitt zurückblieben. Danach wurde ein längerer Ileumabschnitt abgetrennt und sofort in eine mit Carbogen (95 % o_2 und 5 % CO_2) durchperlte Tyrodelösung für Meerschweinchendarm mit Temperatur von 37 Grad C eingelegt. Hier wurde der Abschnitt einige Minuten belassen. Dann wurde das Ileum der Tyrodeflüssigkeit entnommen und mit einem Scherenschlag Abschnitte von 1 - 3,5 cm Ruhelänge abgetrennt, die keinen Darminhalt aufwiesen, um einen Einfluß durch Dehnung der zirkulären Muskulatur auszuschließen. Die Anbringung des Darmstückes in 1oo ml fassenden Versuchsgefäß wird aus Abbildung 1 ersichtlich. Eine Öffnung am Boden des Versuchsgefässes ermöglichte die Zugabe von gelösten Wirkstoffen zur Tyrodelösung an gleichbleibender Stelle.

Die Meßanordnung erfaßte die Verkürzung des Darms in longitudinaler Richtung (isotonische Kontraktion). Dies wurde durch ein berührungsloses Wegmeßsystem (Spule und HF-Modem HSE) erfaßt. Die Registrierung erfolgte über einen Kompensationsschreiber (Servogor). Radiäre oder horizontale Kontraktion wurde nicht berücksichtigt.

Das terminale Ileum wurde um 5o % vorgedehnt. Dies ist nach eigenen Vorversuchen und nach Anleitung des Pharmakologischen Institutes der Universität Düsseldorf der beste Kontraktionsbereich.

LUDEN

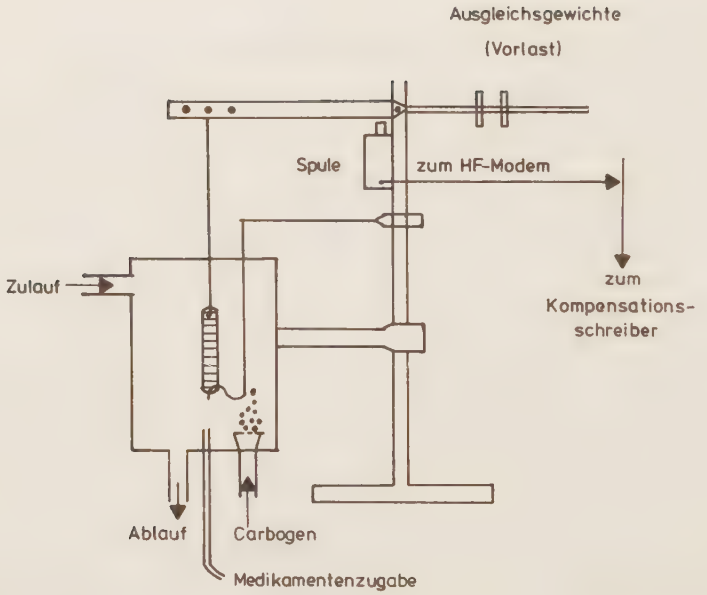

Abb.1 zeigt schematisch den Versuchsaufbau zur Messung der isotomischen Kontraktion des im Wasserbad befindlichen Ileumabschnitts.

Um die Dosis-Wirkungs-Beziehung zeichnen zu können, wurde zuerst die Substanzkonzentration ermittelt, bei der eine maximale Kontraktion eintrat. Dann wurden geringere Konzentrationen verwendet, um die Beziehung schrittweise zu erfassen. Nach jedem Einzelversuch wurde die Tyrodeflüssigkeit durch dreimaliges Spülen gewechselt.

Zur Ermittlung der Dosis-Wirkungs-Kurve aus den Einzelwerten boten sich verschiedene Parameter an:

1.) Die Anstiegssteilheit der Einzelkurve
2.) Der Integralwert der Fläche unter der Einzelkurve
3.) Die maximale Anstiegshöhe der Einzelkurve

Jeder dieser Parameter änderte sich in gleichem Ausmaß. Deshalb genügte es, für die Auswertung nur einen Parameter, nämlich die Kontraktionsamplitude, heranzuziehen.

Für die Abbildungen 2 und 4 bis 7 wurden die Mittelwerte der Verkürzungen bei einer vorgegebenen Substanzkonzentration berechnet. Die maximale Verkürzung wurde gleich 1oo % gesetzt. In Abb. 3 sind drei verschiedene Dosis-Wirkungs-Beziehungen miteinander verglichen worden. Deshalb wurde dort die Längenabnahme direkt in mm/cm Ruhedarm angegeben.

Ergebnisse

A.: Wirkung von Nikotin und Methylprednisolon

Um die Wirkung von Nikotin auf die Darmkontraktion zu untersuchen, wurde an 13 Darmabschnitten von 7 Tieren die Dosis-Wirkungs-Beziehung untersucht. Abb. 2 und die Tab. 1 a- d (siehe Anhang) zeigen die Ergebnisse. Die geringste Kontraktion wurde mit 2 ug/1oo ml erreicht, bei 1o ug/1oo ml trat Sättigung ein.

Anschließend wurde die Wirkung von 2o mg/1oo ml Methylprednisolon auf die Dosis-Wirkungs-Beziehung des Nikotin an 31 Darmabschnitten von 16 Tieren untersucht. (Abb. 2 untere Kurve). Nach Gabe des Methylprednisolon war das Maximum der Kontraktion auf 4o % reduziert.

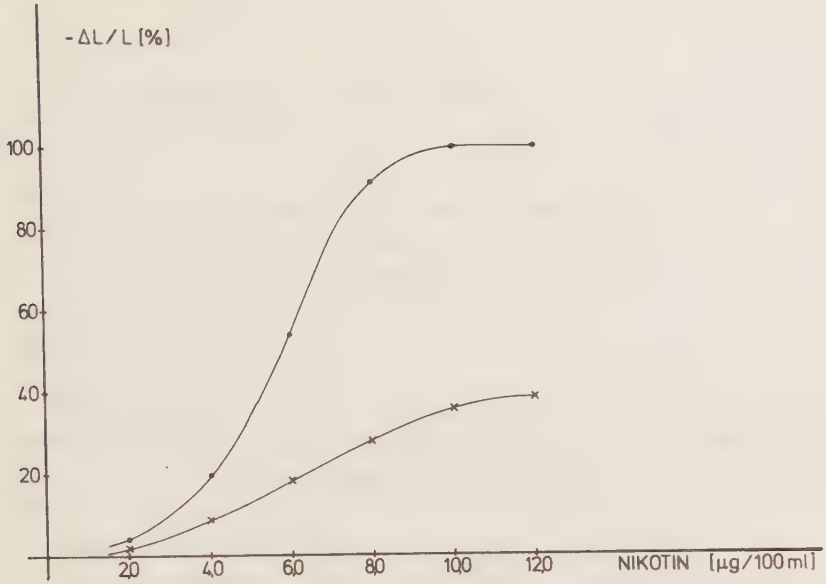

Abb. 2 zeigt die Dosis-Wirkungs-Beziehung von Nikotin in der oberen Kurve (.-.) und den hemmenden Effekt von 2o mg/ 1oo ml Methylprednisolon auf diese Nikotin-Wirkung in der unteren Kurve (x - x). Die Abb. zeigt das typische Bild einer nicht kompetitiven Hemmung.

Die Beschriftung der Ordinate -AL/L (%) bezeichnet bei diesem und bei den folgenden Bildern die prozentuale Verkürzung des Darms pro cm Ruhedarm bezogen auf die max. Verkürzung pro cm Ruhedarm (1oo %).

B.: Einfluß steigender Methylprednisolon-Konzentrationen auf die Wirkung unterschiedlicher Nikotin-Konzentrationen

Diese Untersuchung wurde durchgeführt, um den Konzentrationsbereich des Glukokortikoids herauszufinden, bei dem der hemmende Einfluß auf die Nikotin-Wirkung am Darm beginnt.

Es zeigt sich (Abb.3), daß die Wirkung einer niedrigen Nikotinkonzentration (2 ug/1oo ml) durch niedrige Glukokortikoid-Mengen (bis 5 mg/ 1oo ml) verstärkt wurde.

Die Wirkung höherer Nikotinkonzentrationen wird durch Urbason in dem relativ engen Bereich zwischen 15 und 2o mg/1oo ml um etwa 5o % reduziert.

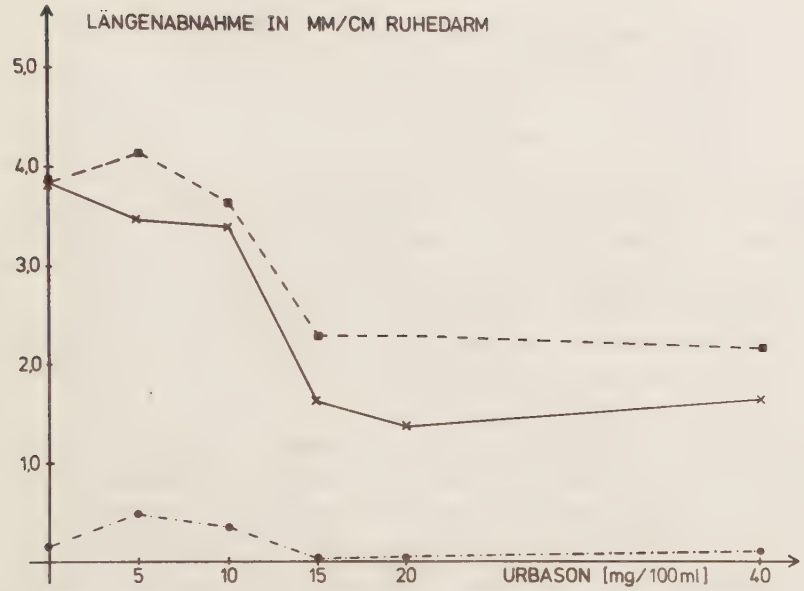

Abb. 3

Diese Abb. zeigt die Wirkung von steigenden Konzentrationen Methylprednisolon auf die nachfolgende Gabe von 2 µg/1oo ml Nikotin (-.-), 1o ug/1oo ml Nikotin (——) und 2o µg/1oo ml (------).

Die Dosis-Wirkungs-Kurven bei 1o µg/1oo ml und 2o µg/1oo ml Nikotin lassen sich statistisch nicht unterscheiden, die Dosis-Wirkungs-Kurven von 1o µg/1oo ml und 2o µg/1oo ml Nikotin sind gegenüber der Dosis-Wirkungs-Kurve von 2 µg/1oo ml Nikotin statistisch unterschiedlich.

C.: Einfluß von Methylprednisolon auf die Wirkung von Acetylcholin (Ach)

Die Dosis-Wirkungs-Kurve für Ach wurde an fünf Tieren in zehn Versuchen ermittelt (Abb.4). Im unteren Bereich ist die Kurve steil; sie flacht bei höherer Dosierung ab. Ab 8 ug/ 1oo ml erzeugte eine Dosissteigerung keine weitere Kontraktionszunahme, was sich auch in 1o Vorversuchen bei Konzentrationen bis zu 1o ug/ 1oo ml Ach gezeigt hatte.

Es sollte nun geprüft werden, ob diese Wirkung über nikotinerge Rezeptoren im Ganglion oder an der glatten Muskulatur erzielt wird. Deshalb wurde in einer zweiten Versuchsserie vor der ACH-Gabe Hexamthonium (1o ug/1oo ml)in die Badeflüssigkeit gegeben. Es zeigt sich, daß die Gabe von Hexamethonium die Wirkung der Ach-Gaben nicht signifikant beeinflusste (Abb. 4).

Im Gegensatz dazu erzeugten Ach-Gaben, ermittelt an fünf Tieren in 9 Versuchen, im Bereich von 1 ug/1oo ml bis 4 ug/1ooml nach Gabe von 2o mg/1oo ml Methylprednisolon eine wesentlich schwächere Kontraktion, die sich ab 5 ug/1oo ml Ach nicht mehr erhöhen ließ. Vergleicht man die maximal erreichte Kontraktion, so bewirkte die Gabe von 2o mg/1oo ml Methylprednisolon eine mittlere Kontraktionsabnahme von ca. 5o % (Abb. 5).

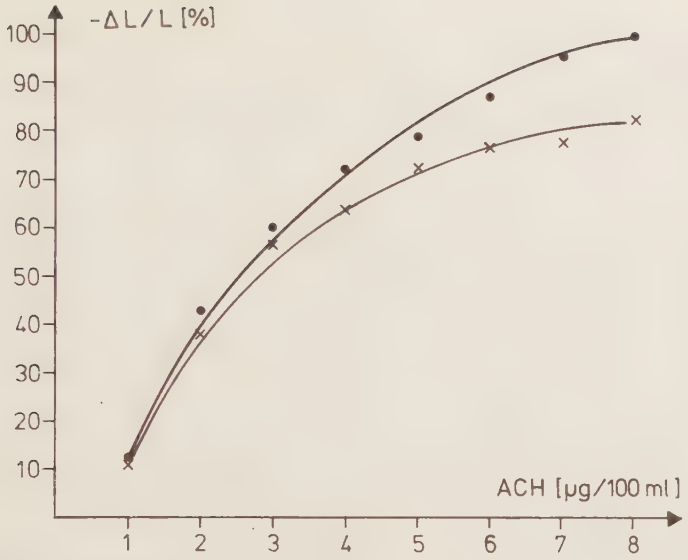

Abb. 4

Diese Abb. zeigt in der oberen Kurve (•—— •) die von uns ermittelte Dosis-Wirkungs-Kurve von Acetylcholin. Die untere Kurve (X——X) zeigt den Einfluß von 1o µg/1oo ml Hexamethonium auf die reine Acetylcholin-Kurve. Die Veränderung ist jedoch nicht signifikant.

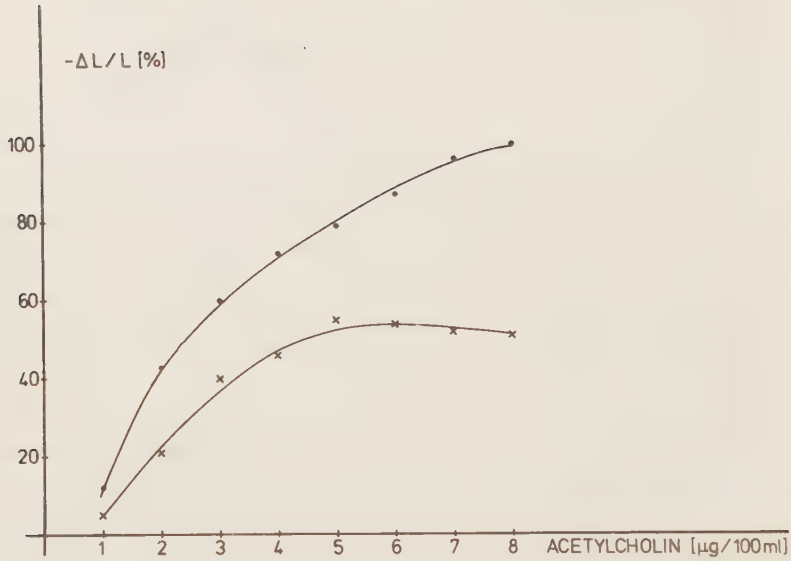

Abb. 5.

Diese Abbildung zeigt die Dosis-Wirkungs-Kurve von Acetylcholin in der oberen Kurve(.—.) und ihre Hemmung durch 2o mg/1oo ml Methylprednisolon in der unteren Kurve (x—— x).

Es zeigt sich deutlich, daß Methylprednisolon die mit Acetylcholin ermittelte Dosis-Wirkungs-Kurve nicht kompetitiv hemmt.

D.: Wirkung von Methylprednisolon auf die durch Muskarin erzeugte Kontraktion

Die reine Muskarin Dosis-Wirkungs-Kurve wurde an fünf Versuchstieren in zehn Versuchen ermittelt. Wie die Ach-Kurve hat die Muskarinkurve einen steilen Verlauf im Bereich geringer Dosierung und flacht bei höheren Dosierungen ab. Bei 3 µg/1oo ml trat ein Plateau auf.

Dieser Muskarineffekt auf die Darmkontraktion wurde im Vergleich zur Ausgangskurve nach Gabe von 2o mg/1oo ml Methylprednisolon in allen Bereichen gehemmt, wobei der hemmende Effekt ab einer Muskarin-Konzentration von 2,1 µg/1oo ml deutlicher hervortrat als im Anfangsbereich von o,3 µg/1oo ml bis 1,8 µg/1oo ml(n=8).

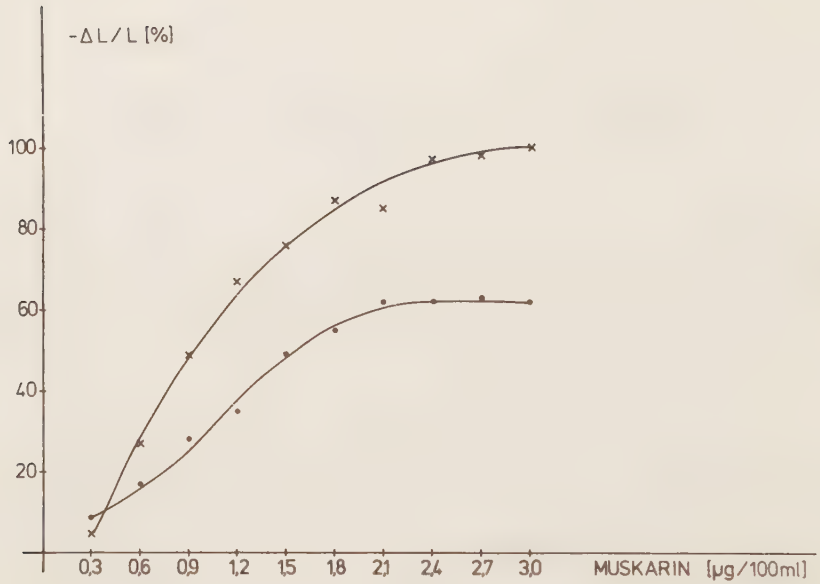

Abb. 6

Wirkung von Muskarin auf die Kontraktion des Darmes vor (x - x - x) und nach (. - . -) Gabe von 2o mg/1oo ml Methylprednisolon

E.: Wirkung von Methylprednisolon auf die durch Histamin bedingte Kontraktion

Da Muskarin und Histamin über den gleichen zellulären Mechanismus (cGMP) eine Kontraktion bewirken sollen (Study und Greengard, 13) wurde untersucht, ob die Histaminwirkung durch Glukokortikoide beeinflußt wird.

An 8 Darmabschnitten von 4 Versuchstieren wurde zunächst die Dosis-Wirkungs-Beziehung steigender Histaminkonzentrationen untersucht. Ähnlich wie die Acetylcholin-Kurve erzeugten Histamingaben von 5 µg/1oo ml bis 25 µg/1oo ml einen deutlichen Kontraktionsanstieg des Darms. Bei höheren Dosierungen ab 4o µg/1oo ml trat ein Plateau auf (Abb. 7)

Die Gabe von 2o mg/1oo ml Methylprednisolon konnte diesen Histamin-Effekt in 8 weiteren Versuchen nicht signifikant beeinflussen (Abb. 7).

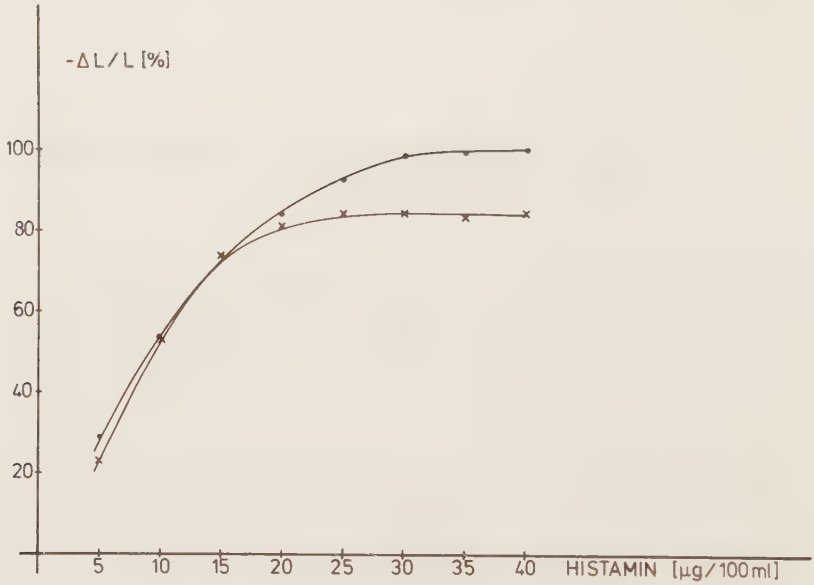

Abb. 7.

Diese Abb. zeigt die Wirkung von Histamin (.--) und ihre Beeinflussung durch 2o mg/1oo ml Methylprednisolon (x———x). Die Kontraktion nach Gabe von 2o mg/1oo ml Methylprednisolon ist nicht signifikant verändert.

Diskussion

Die Kontraktion der Darmabschnitte kann in unseren Versuchen entweder durch eine direkte Wirkung der Substanz auf die glatte Darmmuskulatur oder durch eine Wirkung auf die Darmnerven hervorgerufen sein.

Die Nikotinwirkung (Abb. 2) ist sicher eine Wirkung auf ganglionäre Rezeptoren, denn sie kann durch den Ganglien-Blocker Hexamethonium aufgehoben werden. Diese ausschließlich ganglionäre Lokalisation nikotinerger Rezeptoren zeigt sich auch an der vollständigen Hemmung der Acetylcholin-Wirkung durch Atropin; denn nikotinerge Rezeptoren an der Muskelzelle würden, durch Atropin unbeeinflusst, zu einer Kontraktion führen. Die Wirkung von Acetylcholin wurde durch Hexamethonium nicht beeinträchtigt. Acetylcholin könnte daher sowohl an der glatten Muskulatur als auch möglicherweise im Ganglion über muskarinerge Rezeptoren erregend wirken. Beide möglichen Wirkungen wurden durch Atropin aufgehoben. Es ließ sich in unseren Versuchen nicht klären, ob spezielle muskarinerge Rezeptoren im Ganglion vorhanden sind.

Die in unseren Ergebnissen durch Histamin ausgelöste Kontraktion des Darmes wird wahrscheinlich durch Erregung von H_1-Rezeptoren an der Muskelzelle erzeugt (Yellin, 14).

Die Wirkung von Acetylcholin, Muskarin und Nikotin wird, wie die Ergebnisse zeigen, durch die Anwesenheit des Glukokortikoids Methylprednisolon gehemmt. Demgegenüber wird die Kontraktion nach Histamingabe nicht beeinflußt.

Abbildung 2 zeigt, daß die Nikotinwirkung um 6o % gehemmt wird. Das ist mehr als die Hemmung der Muskarin- und Acetylcholin-Wirkung. Würde die Acetylcholin-Wirkung allein auf einer Erregung der nikotinergen Rezeptoren im Ganglion beruhen, dann würde man hier auch eine Hemmung von 6o % erwarten können. Da diese Hemmung aber geringer ist, kann man vermuten, daß Acetylcholin vorwiegend auf die glatte Muskulatur selbst wirkt. Die Hemmung der Muskarin-Wirkung ist gleichgroß, wahrscheinlich, weil Muskarin ebenso an der Muskelzelle direkt ansetzt. Die Wirkung wird sicher über Rezeptoren vermittelt, denn sie kann durch Atropin ausgeschaltet werden.

Die Hemmung sowohl der Nikotinwirkung als auch der Acetylcholin- bzw. Muskarin-Wirkung durch Glukokortikoide war nicht kompetitiv.

Man kann daraus schließen, daß Glukokortikoide hinsichtlich muskarinerger und nikotinerger Rezeptoren unspezifisch wirken. Trotzdem ist anzunehmen, daß muskarinerge Rezeptoren, die sicher an der Darmmuskelzelle zu finden sind, unmittelbar durch das Glukokortikoid beeinflußt werden. Dabei ist es unwahrscheinlich, daß die Wirkung über eine Beeinflussung des zellulären Wirkungsmechanismus zustande kommt. Denn die Muskarin- und Histaminwirkung beruht auf dem gleichen zellulären Mechanismus (c-GMP, Study und Greengard, 13), aber das Glukokortikoid hemmt die Muskarinwirkung, nicht jedoch die Histaminwirkung.

Wie aus Abb. 2 hervorgeht, ist die Hemmung der Nikotinwirkung nicht kompetitiv. Die Stimulation nikotinerger Rezeptoren löst eine schnelle membrangebundene Depolarisation aus. Als Ursache für die Hemmung dieses schnellen Effektes, der von Eccles und Libet (5) für das sympathische Ganglion beschrieben wurde, liegt entweder ein direkter nicht kompetitiver

Antagonismus vor oder eine Beeinflussung der Membranpermabilität.

Beim Testen verschieden hoher Methylprednisolon-Dosen zeigte sich, daß in unseren Versuchen der maximale Effekt schon bei Dosierungen erreicht wird, die nur 5 mg/1oo ml über der minimalen Wirkdosis liegen (Abb. 3). Auffällig ist, daß geringe Dosierungen keinen hemmenden Effekt, sondern im Gegenteil eine verstärkende Wirkung zeigen können (Abb.3, obere und untere Kurve). Wollte man einen Vergleich zu den Ergebnissen am sympathischen Ganglion ziehen, dann käme die oft beobachtete Steigerung der postganglionären sympathischen Aktivität bei Erstgabe von Methylprednisolon auf zweierlei Weise zustande: 1. durch Erhöhung der praeganglionären Impulsrate und 2. durch die hier beschriebene Verstärkung der Empfindlichkeit der Rezeptoren.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die wahrscheinlich ganglionäre Wirkung des Nikotin sowie die Wirkung des Acetylcholin und des Muskarin auf die glatte Muskelzelle gehemmt werden.

Demgegenüber wird die Histaminwirkung nicht beeinflußt. Dies spricht für einen unspezifischen Effekt des Methylprednisolon auf muskarinerge und nikotinerge Rezeptoren.

Schlußbetrachtung

Die hauptsächlichen Ergebnisse aus beiden Versuchsserien gleichen einander. Hohe Glukokortikoiddosen hemmen sowohl die nikotinerge als auch die muskarinerge Erregungsübertragung im Ganglion. Sie wirken nicht nur auf die Ganglien im sympatischen Teil des vegetativen Nervensystems, sondern auch auf die Ganglien der Darmnerven. Darüberhinaus können sie sehr wahrscheinlich die direkte Acetylcholinwirkung an der glatten Darmmuskulatur beeinflussen.

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Nikotin oder Acetylcholin und der Darmkontraktion ist nach Glukokortikoidgabe in ihrer Steilheit und in ihrer Amplitude vermindert. Würde durch das Glukokortikoid der Acetylcholin-Rezeptor besetzt, so könnte man eine Verschiebung der Kurve nach rechts erwarten (kompetitive Hemmung). Dies ist offensichtlich nicht der Fall, d.h. es wird eher die Empfindlichkeit des Rezeptors herabgesetzt. Am deutlichsten ausgeprägt ist dies am nikotinergen Acetylcholinrezeptor, gilt aber auch für muskarinerge Rezeptoren.
In der Diskussion der Katzenversuche wurde bereits angedeutet, daß möglicherweise über die dort erwähnten biochemischen Vorgänge die postsynaptische Membran durch Glukokortikoide hyperpolarisiert wird, so daß eine Erregung schwerer auszulösen ist. Die Glukokortikoide könnten aber auch die Freisetzung von Acetylcholin aus der praeganglionären Fasern reduzieren. Das würde sich natürlich auch in einer Abnahme der postganglionären

Spontanaktivität bemerkbar machen. Gegen diese Annahme spricht, daß Substanzen, die direkt auf die postsynaptische Membran wirken, wie Acetylcholin und im Besonderen Nikotin, in ihrer Wirkung abgeschwächt werden bzw. völlig unterdrückt werden (Abb. Katzen, Nikotin i.v.). Das läßt auf einen postsynaptischen Angriffspunkt der Glukokortikoide schließen, wenngleich eine zusätzliche praesynaptische Wirkung dadurch nicht ausgeschlossen werden kann. Auch eine dritte Möglichkeit der Glukokortikoidwirkung soll erwähnt werden. Die Glukokortikoide könnten die Zwischenzellen im Ganglion stimulieren. Diese würden dann über ihren Transmitter, Dopamin, eine Hyperpolarisation der postganglionären Membran herbeiführen. Gegen diese Möglichkeit spricht aber, daß diese Zwischenzellen über muskarinerge Rezeptoren stimuliert werden (Eccles 6) und gerade in unseren Versuchen gezeigt werden konnte, daß durch Glukokortikoide die Muskarinwirkung abgeschwächt ist. Darüberhinaus müßten Atropin (wegen des muskarinergen Rezeptors der Zwischenzellen) oder eine α-Blockade (wegen des Überträgerstoffes Dopamin) die Wirkung aufheben. Dies haben wir beides nicht beobachten können.

Untersuchungen über die Glukokortikoidwirkung auf die neuromuskuläre Erregungsübertragung an der motorischen Endplatte haben wir selbst nicht durchgeführt. Die Versuche von Bradley, Dreyer, Müller, Peper und Sterz (2), die die Wirkung auf die neuromuskuläre Übertragung im Hinblick auf die Behandlung der Myasthenia gravis untersuchten, zeigten interessante Ähnlichkeit mit unseren Ergebnissen. Sie finden sowohl eine Verbesserung bei niedriger Dosierung als auch eine Verschlechterung der Übertragung bei höherer Dosierung.

In den vorgelegten Versuchen wurde - bei Katzen - eine Standarddosis von 5o mg/kg Urbasion i.v. verwendet. Mit solch hoher Dosierung bekommt man einen relativ einheitlichen Effekt, wie die Ergebnisse zeigen. Eine postganglionäre Hemmung läßt

sich aber s chon bei geringer Dosierung, z.B. 2o mg/kg beobachten, wie eigene Versuche und die Untersuchungen von Horeyseck und Thämer gezeigt haben. Nur ist dann das Ergebnis nicht einheitlich und man erhält ebenso oft eine Aktivierung wie eine Hemmung der Spontanaktivität. Die Ursache dafür dürfte die regelmässig beobachtete Aktivierung der praeganglionären Fasern sein. Diese setzt schon bei geringerer Dosierung ein und sie hält länger an als die ganglionäre Hemmung. Wir haben es also mit zwei Effekten der Glukokortikoide zu tun, die gleichzeitig, aber unabhängig voneinander auftreten: Die praeganglionäre Aktivierung, die für sich eine Aktivierung der postganglionären Fasern nach sich zieht, wenn nicht die Hemmung der ganglionären Übertragung so stark ist, daß im Endeffekt eine Hemmung der postganglionären Aktivität eintritt oder keine Änderung. Bei geringer Dosierung wird man also häufiger mit einer Sympathicusaktivierung rechnen können, da die dafür erforderliche Dosis niedriger ist. In der Klinik sind Blutdrucksteigerung und Anstieg des HZV nach Gabe von Glukokortikoiden durchaus bekannt.

Bei den Darmversuchen schien es allerdings so (Abb. 2), daß eine geringe Dosierung der Glukokortikoide zu einer Steigerung der Nikotinwirkung führen könnte. Es könnte also noch ein zusätzlicher Effekt eine Rolle spielen, der in einem engen Bereich die Empfindlichkeit der Rezeptoren zunächst steigert. Dieser Effekt würde mit den Resultaten der Versuche an der neuromuskulären Endplatte übereinstimmen.

Diese differenzierte Reaktion der prae- und postganglionären Fasern wird in den meisten Fällen im Schock aufgehoben. Denn viele Schockformen gehen mit einer sehr hohen sympathischen Ausgangsaktivität, die kaum noch gesteigert werden kann, einher, so daß sich im Schock nur noch der hemmende ganglionäre Effekt auswirken kann und entsprechend stark zur Geltung kommt.

Die Senkung der Sympathicusaktivität ist im Schock eine anerkannte therapeutische Maßnahme. Entsprechend muß sich auch die Senkung durch Glukokortikoide günstig auswirken. Fraglich ist es allerdings hierin den gesamten therapeutischen Effekt zu vermuten. Dem stehen zumindest zwei Einwände entgegen: Erstens ist die Hemmung nur fünfzehn Minuten lang wirklich effektiv. Das erscheint in der Tat zu kurz, um den gesamten therapeutischen Effekt darauf zurückzuführen. Zweitens, wenn es nur auf die Sympathicushemmung ankäme, müßte eine Blockade der α- und β-Rezeptoren den gleichen günstigen Effekt haben. Dies ist aber nicht der Fall.

Aber die Glukokortikoide wirken auf viel mehr Ganglien als nur auf sympathische. Wie wir gesehen haben, kann selbst die direkte Wirkung des Acetylcholins am glatten und am quergestreiften Muskel reduziert werden. Vorstellbar wäre es, daß eine Summe günstiger Effekte zusammenkommt, von denen einer auch die Hemmung der Sympathicusaktivität ist.

Tab.1a: Versuche mit steigender Nikotin-Konzentration(2ug/100ml-12ug/100ml)Resultat in mm/cm Ruhedarm
Rohwerte:

Konzentration (ug/100ml)	2	4	6	8	10	12
Versuch 1	0,21	0,62	1,24	1,85	1,85	2,68
2	0,25	0,67	2,19	4,38	4,55	4,38
3	0,00	0,65	2,61	3,92	4,79	4,79
4	0,10	0,10	0,59	3,51	5,26	5,26
5	0,19	0,19	0,93	3,15	3,33	3,33
6	0,00	0,99	3,95	3,95	3,70	3,95
7	0,16	3,00	4,40	4,92	4,48	4,80
8	0,21	0,58	1,47	2,53	2,26	2,42
9	0,13	0,63	3,21	4,67	4,92	4,92
10	0,00	0,09	0,09	4,64	5,05	4,96
11	0,62	1,38	2,71	3,76	4,05	4,19
12	0,21	0,42	1,32	2,26	3,48	2,50
13	0,10	0,52	2,33	2,43	2,05	1,62

Tab. 1b: Mittelwerte,Standardabweichungen und Längenabnahme in % aus den Rohwerten der Versuche mit steigender Nikotinkonzentration

Konzentration (ug/100ml)						
x:	0,17	0,76	2,08	3,54	3,83	3,84
s_x:	0,16	0,76	1,29	1,08	1,17	1,18
$s_{\bar{x}}$:	0,04	0,21	0,36	0,28	0,33	0,33
n:	13,0	13,0	13,0	13,0	13,0	13,0
%:	4,0	20,0	54,0	92,0	100,0	100,0

Tab.1c: Versuche mit steigender Nikotin-Konzentration (2ug/100ml-12ug/100ml) nach Gabe von Methylprednisolon (20mg/100ml). Resultat in mm/cm Ruhedarm
Rohwerte

Konzentration (ug/100ml)	2	4	6	8	10	12
Versuch 1					1,29	
2		0	0,66	1,03	1,17	1,03
3		0,11	0,17	0,66	1,09	1,2
4	0	0,94	0,86	0,86	0,31	0,43
5	0	0	0	1,11	1,03	0,71
6	0,15	0,6	0,15	0,15	0,15	0,74
7	0,14	0,43	0,57	0,43	0,71	
8	0	0	0	0,74	1,52	2,22
9		0	0,3	1,33	2,07	2,22
10		0	1,3	1,3	1,66	2,41
11		1,19	1,59	1,85	1,85	2,26
12		0	1,22	1,07	1,55	1,22
13		0,37	1,48	1,66	2,22	2,77
14		0,04	1,07	1,22	2,63	0,92
15		0	0,37	1,33	2,96	3,7

Tab.1c: Fortsetzung

Konzentration (ug/100ml)	2	4	6	8	10	12
Versuch 16		0	0,29	2,59	2,96	3,14
17		0,41	0,96	1,37	1,96	1,55
18		0,19	0,43	0,71	0,74	0,71
19		0,30	0,24	0,33	0,59	0,62
20		0,04	0,20	0,63	0,47	1,17
21		0,72	0,4	0,24	0,4	0,52
22		0,7	1,07	1,07	1,19	1,37
23		0	0,4	0,56	0,64	0,6
24		1,41	1,59	1,3	1,48	1,41
25		1,11	0,93	1,71	2,11	2,21
26		0,67	0,92	1,04	2,13	2,38
27		0,11	1,04	0,7	1,07	0,7
28		0,07	1,17	1,67	2,07	2,5
29		0	0,64	0,72	0,2	0,24
30		0,16	0,32	0,44	0,52	0,44
31		0,8	1,4	1,84	2,28	2,32

Tab. 1d: Mittelwerte, Standardabweichung und Längenabnahme in % aus den Rohwerten der Versuche mit steigender Nikotinkonzentration nach Gabe von Methylprednisolon

$\bar{x}$	0,06	0,35	0,72	1,06	1,39	1,51
s_x	0,08	0,42	0,49	0,56	0,81	0,93
$s_{\bar{x}}$	0,04	0,08	0,09	0,10	0,15	0,17
n	5,0	30,0	30,0	30,0	31,0	29,0
%	2,0	9,0	19,0	28,0	36,0	39,0

Tab.2a: Versuche mit steigender Methylprednisolon-Konzentration (0mg/100ml-40mg/100ml) vor Gabe von 2ug/100ml Nikotin. Resultat in mm/cm Ruhedarm
Rohwerte:

Konzentration (mg/100ml)	0	5	10	15	20	40
Versuch 1	0,21	0,15	0,07	0,00	0,00	0,00
2	0,25	0,19	0,15	0,00	0,00	0,28
3	0,00	0,07	0,19	0,00	0,15	0,19
4	0,10	0,67	0,22	0,00	0,14	0,09
5	0,19	0,22	0,19	0,00	0,00	0,00
6	0,00	0,14	0,39	0,00		0,01
7	0,16	2,23	0,19	0,00		0,21
8	0,21	0,15	0,93	0,00		0,16
9	0,13		0,41	0,15		0,08
10	0,00		0,87	0,00		0,09
11	0,62			0,17		0,04
12	0,21			0,21		0,00
13	0,10					

Tab. 2b: Mittelwerte, Standardabweichungen und Längenabnahme in mm/cm Ruhedarm aus den Rohwerten der Versuche steigender Methylprednisolon-Konzentration vor Gabe von 2ug/100ml Nikotin

Konzentration (mg/100ml)	0	5,0	10,0	15,0	20,0	40,0
x:	0,17	0,48	0,36	0,04	0,06	0,11
s_x:	0,16	0,73	0,3	0,08	0,08	0,09
$s_{\bar{x}}$:	0,04	0,26	0,1	0,02	0,04	0,03
n:	13,0	8,0	10,0	12,0	5,0	12,0
%:	4,0	12,0	9,0	1,0	1,0	3,0

Tab.2c: Versuche mit steigender Methylprednisolon-Konzentration (0mg/100ml-40mg/100ml) vor Gabe von Nikotin (10ug/100ml). Resultat in mm/cm Ruhedarm
Rohwerte

Konzentration (mg/100ml)	0	5	10	15	20	40
Versuch 1	1,85	2,85	3,11	2,19	1,29	1,11
2	4,55	3,88	2,11	0,62	1,17	2,04
3	4,79	4	4,26	2,02	1,09	2,59
4	5,26	2,67	3,89	1,44	0,31	1,76
5	3,33	3,37	3,89	2,73	1,03	1,95
6	3,7	5,37	5,21	2,19	0,15	1,61
7	4,48	1,9	1,92	0,84	0,71	1,64
8	2,26	2,56	3,67	0,2	1,52	2,16
9	4,92	4,11	1,68	1,96	2,07	1,17
10	5,05	3,23	4,37	0,68	1,66	1,23
11	4,05	2,42		2,5	1,85	1,15
12	3,47	5,23		2,25	1,55	1,48
13	2,05				2,22	
14					2,63	
15					2,96	

Tab.2c: Fortsetzung

Konzentration (mg/100ml)	0	5	10	15	20	40
Versuch 16					2,96	
17					1,96	
18					0,74	
19					0,59	
20					0,47	
21					0,4	
22					1,19	
23					0,64	
24					1,48	
25					2,11	
26					2,13	
27					1,07	
28					2,07	
29					0,2	
30					0,52	
31					2,28	

Tab.2d: Mittelwerte, Standardabweichungen und Längenabnahme in mm/cm Ruhedarm aus den Rohwerten der Versuche steigender Methylprednisolon-Konzentrationen vor Gabe von 10ug/100ml Nikotin

Konzentration (mg/100ml)	0	5,0	10,0	15,0	20,0	40,0
x:	3,83	3,47	3,41	1,63	1,39	1,66
s_x:	1,17	1,09	1,17	0,85	0,81	0,46
$s_{\bar{x}}$:	0,33	0,31	0,37	0,24	0,15	0,13
n:	13	12	10	12	31	12
%:	92	84	82	39	34	40

Tab.2e: Versuche mit steigender Methylprednisolon-Konzentration (0 mg/100ml-40 mg/100ml) vor Gabe von 20ug/100ml Nikotin. Resultat in mm/cm Ruhedarm
Rohwerte:

Konzentration (mg/100ml)	0	5	10	15	20	40
Versuch 1	2,47	4,59	4,81	3,54	3,89	0,93
2	5,89	3,70	1,37	0,93	1,44	3,33
3	5,45	2,85	3,70	2,86	2,15	3,89
4	5,26	7,22	2,26	2,78	4,07	2,82
5	2,41	4,37	6,30	2,73	4,48	2,73
6	3,70	2,86	4,04	2,19	5,04	2,09
7	3,36	3,50	2,92	1,52	2,77	0,96
8	2,79	4,12	3,04	0,36	1,37	1,00
9	4,42		2,77	2,92	0,84	1,95
10	4,27		5,33	2,64	1,85	2,36
11	4,67			2,42	0,64	2,04
12	3,11			2,83	0,74	2,09
13	2,10				3,04	
14					2,88	
15					1,63	
16					1,63	
17					0,52	
18					2,60	

Tab. 2f: Mittelwerte, Standardabweichungen und Längenabnahme in mm/cm Ruhedarm aus den Rohwerten der Versuche steigender Methylprednisolon-Konzentration vor Gabe von 20ug/100ml Nikotin

Konzentration (mg/100ml)	0	5,0	10,0	15,0	20,0	40,0
x:	3,84	4,15	3,65	2,31	2,31	2,19
s_x:	1,25	1,4	1,5	0,92	1,38	0,93
$s_{\bar{x}}$:	0,35	0,49	0,47	0,27	0,32	0,27
n:	13,0	8,0	10,0	12,0	18,0	12,0
%:	93,0	100,0	88,0	56,0	56,0	53,0

Tab.3a: Versuche mit steigender Acetylcholin-Konzentration (1ug/100ml-8ug/100ml) Resultat in mm/cm Ruhedarm
Rohwerte

Konzentration (ug/100ml)	1	2	3	4	5	6	7	8
Versuch 1	0,14	2,77	4,0	4,32	4,59	5,59	6,05	6,46
2	0,15	2,05	3,90	4,68	5,84	5,41	6,79	7,37
3	0,15	1,35	1,5	2,5	2,15	2,3	2,55	2,5
4	0,11	1,89	2,89	3,44	4,05	4,78	5,22	5,61
5	1,78	3,67	4	4,11	3,22	3,94	3,39	3,61
6	3,24	3,94	3,94	4,17	4,17	4,40	4,86	4,86
7	0,20	2,14	3,31	4,29	4,48	4,87	5,26	5,65
8	0,10	1,44	2,47	3,50	4,32	4,73	5,76	5,56
9	0,0	1,59	3,18	3,70	4,23	4,50	4,76	5,03
10	0,0	0,46	1,16	1,62	2,55	3,01	3,24	3,47

Tab. 3b: Mittelwerte, Standardabweichungen und Längenabnahme in % aus den Rohwerten der Versuche mit steigender Acetylcholin-Konzentration

Konzentration (ug/100ml)	1	2	3	4	5	6	7	8
x	0,59	2,13	3,03	3,63	3,96	4,35	4,79	5,01
s_x	1,07	1,07	1,04	0,94	1,07	1,02	1,35	1,47
$s_{\bar{x}}$	0,34	0,34	0,33	0,3	0,34	0,32	0,43	0,46
n	10	10	10	10	10	10	10	10
%	12	43	60	72	79	87	96	100
Varianten	0	0	0	0	0			
	n.s.	s	s	s	n.s.	s	s	s

Tab. 3c: Versuche mit steigender Acktylcholin-Konzentration 1ug/100ml - 8ug/100ml nach Gabe von 10ug/100ml Hexamethonium. Resultat in mm/cm Ruhedarm
Rohwerte

Konzentration (ug/100ml)	1	2	3	4	5	6	7	8
Versuch 1	0	1,11	3,33	4,07	4,44	4,82	5,56	5,93
2	0,27	1,59	2,12	2,12	2,38	2,38	2,38	2,38
3	1,96	4,14	4,79	5,29	5,88	6,54	6,54	6,75
4	1,11	2,22	3,33	3,89	4,26	4,44	4,44	4,44
5	0,06	0,13	1,19	2,44	3,13	3,25	4,31	4,69
6	0	0,5	1,33	1,58	1,5	1,67	1,75	1,33
7	0,11	3,11	3,83	3,39	4,11	3,94	3,83	3,89
8	1,08	2,58	2,92	3,17	3,5	3,92	3,92	3,67

Tab.3d: Mittelwerte, Standardabweichungen und Längenabnahme in % aus den Rohwerten der Versuche mit steigender Acetylcholin-Konzentration nach Gabe von 10ug/100ml Hexamethonium

Konzentration (ug/100ml)	1	2	3	4	5	6	7	8
x	0,57	1,92	2,86	3,23	3,65	3,87	3,93	4,14
s_x	0,73	1,36	1,24	1,19	1,35	1,50	1,50	1,76
$s_{\bar{x}}$	0,26	0,48	0,44	0,42	0,48	0,53	0,53	0,62
n	8	8	8	8	8	8	8	8
%	11	38	57	64	73	77	78	83

Tab.3e: Versuche mit steigender Acetylcholin-Konzentration (1ug/100ml -8ug/100ml) nach Gabe von je 20mg/100ml. Die Daten zeigen die Verkürzung in mm/cm Ruhedarm

Konzentration (ug/100ml)	1	2	3	4	5	6	7	8
Versuch 1	0	0,65	1,31	1,53	1,74	2,40	1,96	2,40
2	0,21	1,24	2,88	3,70	5,14	4,73	5,97	5,14
3	0	0,21	0,72	0,93	1,23	1,23	0,82	1,23
4	0	0,87	2,18	3,05	3,27	3,05	2,61	2,83
5	0,16	1,36	3,0	3,6	3,72	3,92	3,76	3,72
6	0,04	0,78	2,48	2,96	2,78	2,87	2,44	2,35
7	0	0,75	1,19	1,06	1,13	1,19	1,31	1,44
8	0	0,96	1,23	1,18	1,41	1,14	1,41	1,46
9	1,9	2,65	2,9	2,75	4,2	3,85	3,1	2,6

Tab. 3f: Mittelwerte und Standardabweichungen der Rohwerte von Tab. 3c und die Längenabnahme in % bezogen auf 100% Lägenabnahme der reinen Ach-Dosis-Wirkungs-Kurve

Konzentration (ug/100ml)	1	2	3	4	5	6	7	8
x	0,26	1,05	1,99	2,31	2,74	2,71	2,60	2,57
s_x	0,62	0,69	0,88	1,13	1,45	1,33	1,57	1,25
s_x	0,21	0,23	0,29	0,38	0,48	0,44	0,52	0,42
n	9	9	9	9	9	9	9	9
%	5	21	40	46	55	54	52	51

Tab.4a: Versuche mit steigender Muscarin-Konzentration (0,3ug/100ml-3,0ug/100ml).
Resultat in mm/cm Ruhedarm
Rohwerte

Konzentration (ug/100ml)	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
Versuch 1	0,25		1,73	1,73	2,22		2,96		4,20	4,69
2	0,74	1,67	3,70	4,82		6,30		6,67	7,78	7,96
3	0	1,73	3,21	4,44	4,94	4,94	4,69	4,69	5,19	4,94
4	0,57	1,99	3,42	4,56	4,84	4,84	5,70	6,27	6,55	6,84
5	0	0,62	3,09	3,70	4,94	5,86	6,79	7,10	7,41	7,72
6	0,17	0,61	1,50	2,72	3,39	3,61	3,78	3,72	4,06	3,33
7	0,28	1,56	2,72	3,0	3,67	4,0	3,89	4,28	4,11	4,5
8	0	0,75	2,5	3,56	3,5	2,88	2,63	2,56	1,81	3,13
9	0,69	2,56	1,88	3,63	4,69	4,94	5,63	6,25	6,13	5,75
10	0	1,63	3,19	4,38	5,06	5,25	5,63	5,94	6,0	5,75

Tab.4b: Mittelwerte,Standardabweichungen und Längenabnahme in %aus den Rohwerten der Versuche steigender Muscarin-Konzentrationen

Konzentration (ug/100ml)	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
x:	0,27	1,46	2,69	3,65	4,14	4,74	4,63	5,28	5,32	5,46
s_x:	0,3	0,67	0,77	0,96	0,99	1,08	1,41	1,53	1,82	1,67
$s_{\bar{x}}$:	0,09	0,22	0,24	0,3	0,33	0,36	0,47	0,51	0,57	0,53
n:	10	9	10	10	9	9	9	9	10	10
%	5	27	49	67	76	87	85	97	98	100

Tab.4c: Versuche mit steigender Muscarin-Konzentration (0,3ug/100ml-3,0ug/100ml) nach Gabe von Methylprednisolon (20mg/100ml). Resultat in mm/cm Ruhedarm Rohwerte

Konzentration (ug/100ml)	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
Versuch 1	0,12	0,93	1,62	2,08	2,32	2,78	3,24	2,78	2,55	1,85
2	0,31	0,31	1,24	1,54	2,16	3,09	3,7	3,7	3,7	3,4
3	0	0,31	1,24	1,54	1,85	1,85	2,16	2,32	2,47	2,62
4	0,23	1,85	1,62	1,62	4,63	5,56	6,94	7,41	7,18	7,41
5	0,29	0,71	0,88	1,41	1,88	1,71	1,82	1,47	1,53	1,59
6	0,69	0,44	0,88	1,0	1,56	2,0	2,19	2,25	2,25	1,94
7	1,38	1,13	1,44	1,81	2,0	1,81	1,38	1,25	1,25	1,75
8	1,06	1,82	3,53	4,29	4,82	5,35	5,59	6,0	6,47	6,35

Tab.4d: Mittelwerte,Standardabweichungen und Längenabnahme in % aus den Rohwerten der Versuche steigender Muscarin-Konzentrationen nach Gabe von Methylprednisolon (20mg/100ml). Die Prozentangaben beziehen sich auf die reine Muscarin-Wirkungs-Beziehung bei 100 Prozent Kontraktion.

Konzentration (ug/100ml)	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	2,7	3,0
x:	0,51	0,94	1,55	1,91	2,65	3,02	3,38	3,4	3,42	3,36
s_x:	0,49	0,63	0,85	1,01	1,3	1,58	1,97	2,21	2,23	2,26
$s_{\bar{x}}$:	0,17	0,22	0,3	0,36	0,46	0,56	0,7	0,78	0,79	0,8
n:	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
%:	9	17	28	35	49	55	62	62	63	62

Tab.5a: Versuche mit steigender Histamin-Konzentration (5ug/100ml-40ug/100ml). Resultat in mm/cm Ruhedarm.
Rohwerte

Konzentration (ug/100ml)	5	10	15	20	25	30	35	40
Versuch 1	1,85	1,48	5,56	6,3	9,26	10	10	10
2	3,18	5,56	5,03	6,35	5,82	6,35	6,61	6,88
3	2,26	3,91	5,97	6,79	7,00	7,82	7,82	8,23
4	0,93	1,85	2,78	4,17	5,09	6,48	6,94	7,87
5	1,07	3,4	4,8	5,53	5,2	5,93	6,07	6,47
6	1,56	1,88	2,56	2,75	3,06	3,25	3,69	4,19
7	2,44	5,56	7,61	8,33	8,33	9,17	8,78	9,56
8	1,23	1,69	1,85	1,92	1,69	1,85	2,31	2,92

Tab.5b: Mittelwerte, Standardabweichung und Längenabnahme in % aus den Rohwerten der Versuche mit steigender Histamin-Konzentration

Konzentration (ug/100ml)	5	10	15	20	25	30	35	40
x	1,92	3,55	4,9	5,6	6,15	6,55	6,59	6,66
s_x	0,66	1,61	1,53	1,49	1,85	1,97	1,98	2,08
$s_{\bar{x}}$	0,23	0,57	0,54	0,53	0,65	0,69	0,7	0,74
n	8	8	8	8	8	8	8	8
%	29	53	74	84	92	98	99	100
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tab. 5c: Versuche mit steigender Histamin-Konzentration 5ug/100ml - 40ug/100ml nach Gabe von Methylprednisolon 20ug/100ml. Resultat in mm/cm Ruhedarm Rohwerte

Konzentration (ug/100ml)	5	10	15	20	25	30	35	40
Versuch 1	1,24	1,24	2,47	3,21	3,70	4,44	4,20	4,69
2	0,57	3,42	5,41	6,27	5,55	6,84	5,98	5,70
3	1,85	5,32	6,25	7,64	6,71	7,18	7,87	8,10
4	1,59	3,18	5,29	5,03	5,82	4,76	5,03	6,09
5	1,63	1,81	2,19	2,5	2,69	2,94	2,94	3,13
6	1,62	4,15	6,0	6,08	6,46	6,31	6,31	6,08
7	2,22	5,22	5,89	6,0	6,33	5,94	5,6	5,72
8	1,65	4,41	5,82	6,59	5,59	6,53	6,41	5,41

Tab 5d: Mittelwerte, Standardabweichung und Längenabnahme in % aus den Rohwerten der Versuche mit steigender Histamin-Konzentration nach Gabe von 20mg/100ml Methylprednisolon

Konzentration (ug/100ml)	5	10	15	20	25	30	35	40
x	1,54	3,59	4,92	5,41	5,61	5,62	5,55	5,61
s_x	0,48	1,49	1,63	1,75	1,54	1,45	1,50	1,40
$s_{\bar{x}}$	0,17	0,53	0,58	0,62	0,54	0,51	0,53	0,5
n	8	8	8	8	8	8	8	8
%	23	54	74	81	84	84	83	84

Literaturverzeichnis

1. BEICKERT, A.:

Die Glukokortikoid-Therapie innerer Erkrankungen.
VEB Gustav Fischer Verlag; 6o - 65, 1964

2. BRADLEY, R.; DREYER, F.; MÜLLER, K.D.; PEPER,K.; STERZ, R.:

Effekts of Steroids at the Post Synaptic Membran of the Neuromuscular Junction
aus Pflügers Archiv, European Journal of Physiology;
Supplement to Vol. 373, R, 64, 1978

3. BUDECKE, E.:

Grundriß der Biochemie
Walter de Gruyter Verlag; 62,84,351ff; 1977

4. CASPERS, H.:

Zentralnervensystem
aus Keidel, D.
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
Thieme-Verlag Stuttgart; 5. Auflage, 1979

5. ECCLES, J.C.:

The Physiology of Synapses, 1964

6. ECCLES, J.C.; SCHEID, P.:

Physiologie der Nervenzelle und ihrer Synapsen
aus Gauer, Kramer, Jung
Physiologie des Menschen 1o; Allgemeine Neurophysiologie.
Urban & Schwarzenberg; 11o - 161 ; 198o

7. FORTH:

Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Pharmakologie

8. GERSHON, M.D.:

The enteric nervous system: multiplicity of neurotransmitters outside the brain
aus: Smooth Musck: an assessment of current knowledge
Bülbring, E.; Brading, A.F., Jones, A.W. Tomita, T.
British Library Catologuing in Publication Data
Printed: Butler & Tanner Ltd. Frome and London, 1981

9. KHARKEWICH, D.A.:

Pharmacology of ganglionic transmission
Springer Verlag, Vol. 53, 198o

1o. KUSCHINSKI, G.; LÜLLMANN, M.:

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1981

11. PHILLIS, J.W.:
The Pharmacologie of Synapses
Pergamon Press, 95-148, 197o

12. SCHMIDT, R.F.; THEWS, G.:
Physiologie des Menschen
Springer Verlag, Berlin; 19. Auflage, 1977

13. STUDY, R.W.; GREENGARD, D.:
Regulation by Histamin of cyclic nucleotide levels in sympathetic geenglia.
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic; Vol. 2o7, No. 3, 767 - 778, 1978

14. YELLIN, T.:
Histamin-Receptors
New York, SP Medical & Scientific Books, 1979

Lebenslauf

Ich wurde am 21.5.1954 als viertes Kind der Eheleute Franz Bein (kaufm. Angestellter) und Elisabeth Bein geb. Ertl (Hausfrau) in Duisburg-Hamborn geboren.
Von 1960 bis 1965 besuchte ich in Düsseldorf die kathol. Volksschule an der Kronprinzenstr., ab 1965 das Städt. Rethel-Gymnasium, an dem ich 1973 die Reifeprüfung ablegte. Von 1973 bis 1976 wurde ich auf der staatl. anerkannten Krankenpflegeschule des Evang. Krankenhauses in Düsseldorf zum Krankenpfleger ausgebildet. Nach der Ausbildung arbeitete ich von 1976 bis 1977 im gleichen Haus als Krankenpfleger. Von 1977 bis 1978 leistete ich im Evang. Krankenhaus den Zivildienst ab. Im Oktober 1978 nahm ich an der Universität Düsseldorf das Studium der Medizin auf, im August 1983 bestand ich den zweiten Teil des medizinischen Staatsexamens.

Danksagungen

Herrn Prof. Dr. med. V. Thämer danke ich für die Überlassung des Themas, für die Unterstützung bei der Durchführung der Tierversuche und insbesondere für die Anregungen beim Schreiben des Manuskriptes.

+++++

Herrn Prof. Dr. med. J.O. Arndt danke ich für das umsichtige Lesen des Manuskriptes.

+++++

Frau A. Brandt und Fräulein Aldus sei für die Erstellung von Diapositiven und Abbildungen gedankt.

+++++

Fräulein C. Thomalla danke ich für die Hilfe bei der Präparation der Versuchstiere.